

18.10.00

JP 00/6094

日本国特許庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 15 DEC 2000

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日

Date of Application:

1999年 9月30日

出願番号

Application Number:

平成11年特許願第278019号

出願人

Applicant (s):

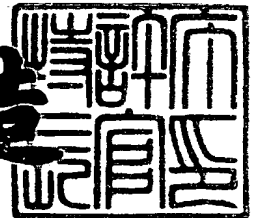
第一製薬株式会社

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年12月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2000-3096856

【書類名】 特許願

【整理番号】 M99093001A

【提出日】 平成11年 9月30日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07C 43/205

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 井村 明弘

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 佐藤 耕司

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 伊藤 幹広

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 岡野 克彦

【発明者】

【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内

【氏名】 八木 努

【特許出願人】

【識別番号】 000002831

【氏名又は名称】 第一製薬株式会社

【代表者】 森田 清

【電話番号】 03-3680-0151

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 005131

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

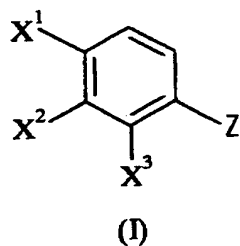
【書類名】 明細書

【発明の名称】 光学活性な 2-(2, 3, 4-トリハロゲノアニリノ)-プロ  
ピオン酸誘導体の製法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (I)

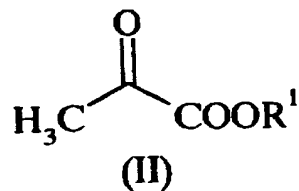
【化 1】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、  
Zは、アミノ基またはニトロ基を意味する。)

で表される化合物と式 (II)

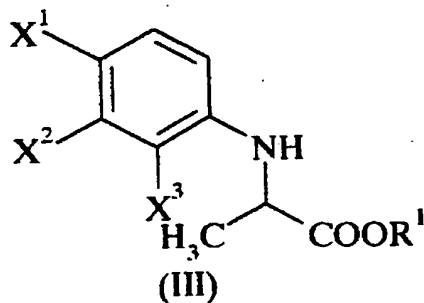
【化 2】



(式中、 $R^1$ は、水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物を水素化分解処理することを特徴とする式 (III)

【化 3】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、

R<sup>1</sup>は、水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物の製造法

【請求項2】 Zがアミノ基、R<sup>1</sup>がメチル基である請求項1に記載の製造法

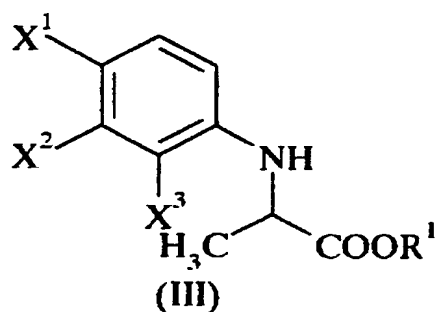
【請求項3】 Zがアミノ基、R<sup>1</sup>がエチル基である請求項1に記載の製造法

【請求項4】 Zがニトロ基、R<sup>1</sup>がメチル基である請求項1に記載の製造法

【請求項5】 Zがニトロ基、R<sup>1</sup>がエチル基である請求項1に記載の製造法

【請求項6】 式(III)

【化4】

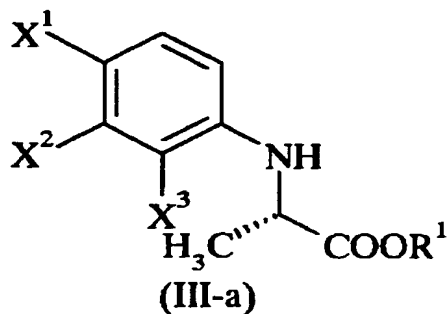


(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R<sup>1</sup>は水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物

【請求項7】 式(III-a)

【化5】

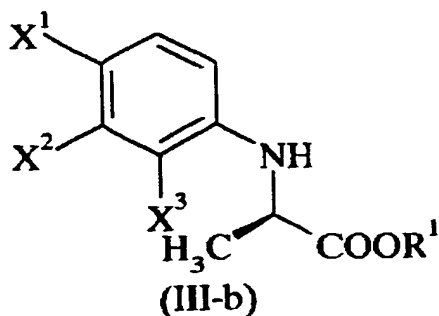


(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>およびX<sup>3</sup>は、各々独立してハロゲン原子を意味し、R<sup>1</sup>は水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物

【請求項 8】 式 (III-b)

【化 6】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^1$ は水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物

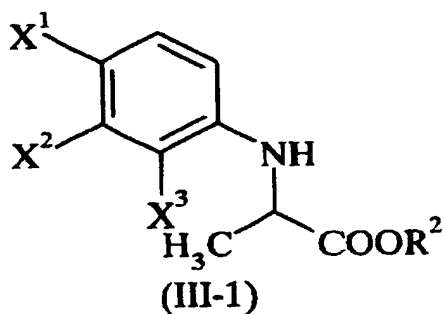
【請求項 9】  $R^1$ が水素原子である請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の化合物

【請求項 10】  $R^1$ がメチル基である請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の化合物

【請求項 11】  $R^1$ がエチル基である請求項 6 から 8 のいずれか一項に記載の化合物

【請求項 12】 式 (III-1)

【化 7】

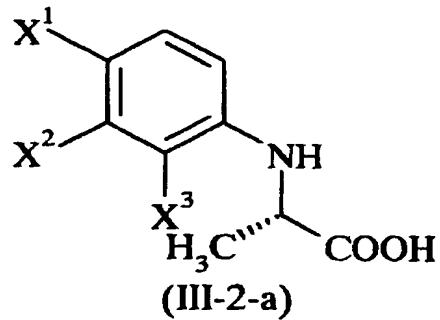


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表される化合物をエステル不斉加水分解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物で処理した後の反応液から単離採取するこ

とを特徴とする式 (III-2-a)

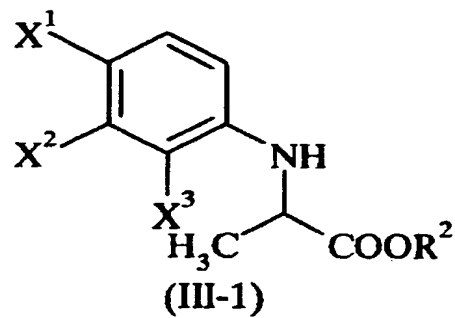
【化 8】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)  
で表される化合物の製造法

【請求項 13】 式 (III-1)

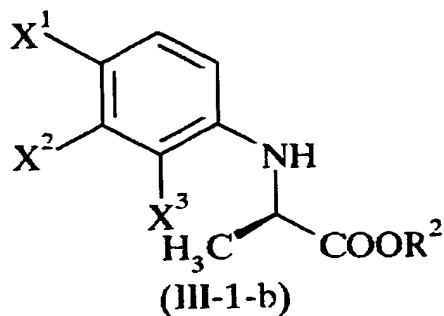
【化 9】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表される化合物をエステル不斉水解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物の存在下に処理し、反応液から式 (III-1-b)

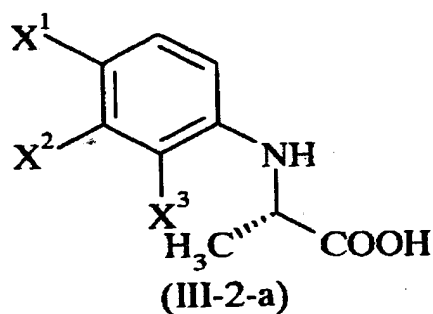
【化 10】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ は炭素数1から6までのアルキル基を意味する。)

で表される化合物を分離することを特徴とする式 (III-2-a)

【化 11】

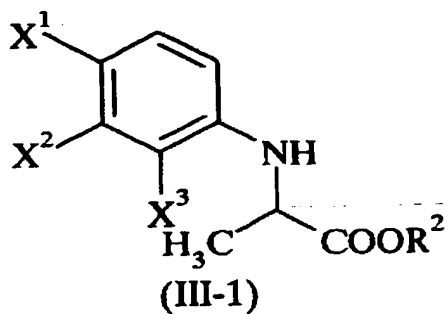


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表される化合物の製造法

【請求項 14】 式 (III-1)

【化 12】

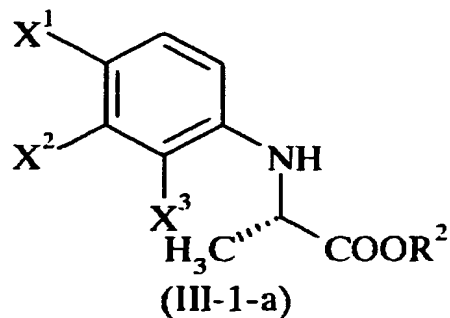


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)



で表される化合物をエステル不斉加水分解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物で処理した後の反応液から単離採取することを特徴とする式 (III-1-a)

【化 13】

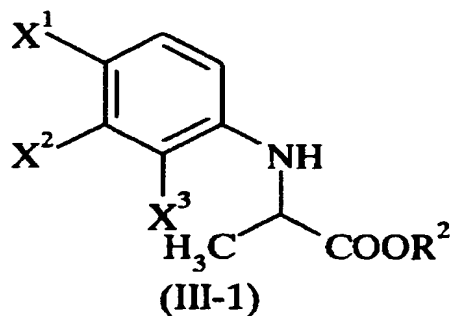


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表される化合物の製造法

【請求項 15】 式 (III-1)

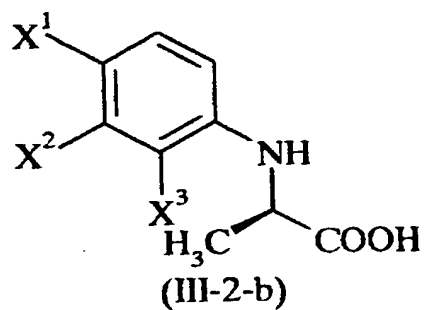
【化 14】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

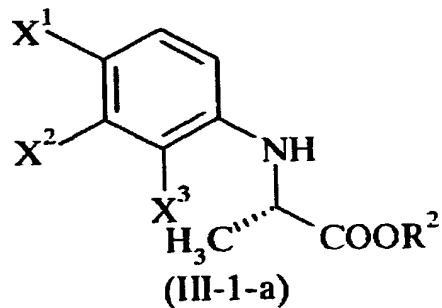
で表される化合物をエステル不斉加水分解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物の存在下に処理し、反応液から式 (III-2-b)

【化 15】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)  
で表される化合物を分離することを特徴とする式 (III-1-a)

【化 16】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、  
 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

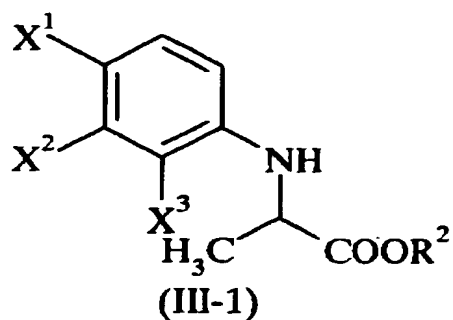
で表される化合物の製造法

【請求項 16】  $R^2$ がメチル基である請求項 12 から 15 のいずれか一項に  
記載の製造法

【請求項 17】  $R^2$ がエチル基である請求項 12 から 15 のいずれか一項に  
記載の製造法

【請求項 18】 式 (III-1)

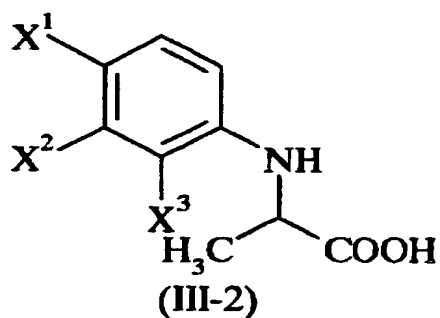
【化 17】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表される化合物のエステル部分を加水分解することを特徴とする式 (III-2)

【化 18】

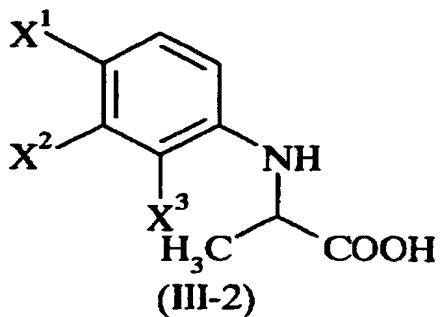


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表される化合物の製造法

【請求項 19】 式 (III-2)

【化 19】

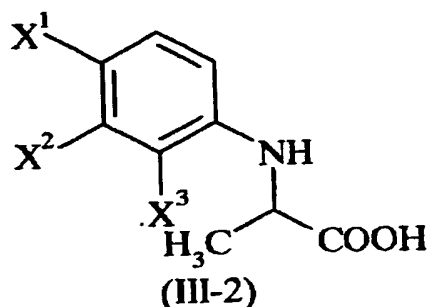


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で示される化合物を光学活性有機塩基を用いて光学分割することと特徴とする単一の光学異性体からなる 2-(2, 3, 4-トリハロゲノアニリノ)-プロピオン酸の製造法

【請求項 20】 式 (III-2)

【化 20】

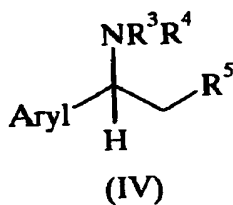


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表される化合物を光学活性有機塩基と反応させて、2-(2, 3, 4-トリハロゲノアニリノ)-プロピオン酸の光学異性体と光学活性有機塩基とのジアステレオマー塩を得、次いで該ジアステレオマー塩を酸処理することと特徴とする単一の光学異性体からなる 2-(2, 3, 4-トリハロゲノアニリノ)-プロピオン酸の製造法

【請求項 21】 光学活性有機塩基が式 (IV)

【化 21】



(式中、Aryl は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を有することもあるアリール基を意味し、

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は、各々独立して、

①ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアル

キル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することもフェニル基、

②ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することもフェニル基を有するベンジル基、

③炭素数 1 から 6 のアルキル基、または

④水素原子を意味する。)

で表される化合物である請求項 19 または 20 記載の製造法

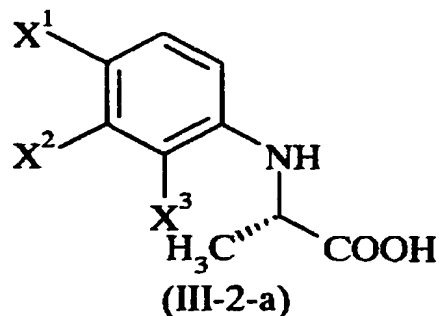
【請求項 22】 光学活性有機塩基が 1-フェニルエチルアミンである請求項 21 記載の製造法

【請求項 23】 光学活性有機塩基が 1-(p-トリル)エチルアミンである請求項 21 記載の製造法

【請求項 24】 光学活性有機塩基が 1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンである請求項 21 記載の製造法

【請求項 25】 式 (III-2-a)

【化 22】

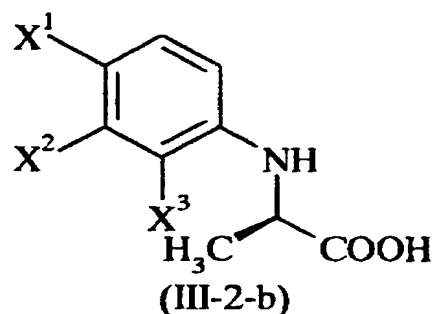


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表される化合物と光学活性有機塩基との塩

【請求項 26】 式 (III-2-b)

【化 23】

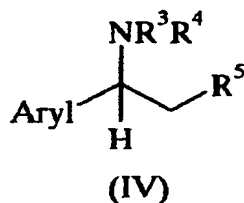


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表される化合物と光学活性有機塩基との塩

【請求項 27】 光学活性有機塩基が式 (IV)

【化 24】



(式中、Aryl は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を有することもあるアリール基を意味し、

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は、各々独立して、

① ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することフェニル基、

② ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することフェニル基を有するベンジル基、

③ 炭素数 1 から 6 のアルキル基、または

④ 水素原子を意味する。)

で表される化合物である請求項 25 または 26 記載の塩

【請求項 28】 光学活性有機塩基が 1-フェニルエチルアミンである請求項 27 記載の塩

【請求項 29】 1-フェニルエチルアミンが (R) - (+) - 1-フェニルエチルアミンである請求項 28 記載の塩

【請求項 30】 光学活性有機塩基が 1-(p-トリル)エチルアミンである請求項 27 記載の塩

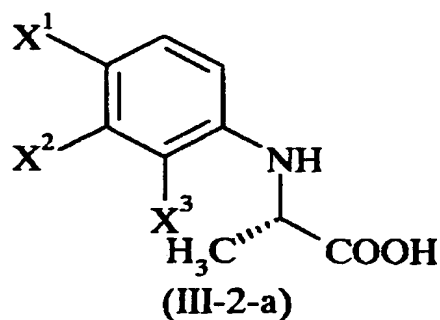
【請求項 31】 1-(p-トリル)エチルアミンが (R) - (+) - 1-(p-トリル)エチルアミンである請求項 30 記載の塩

【請求項 32】 光学活性有機塩基が 1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンである請求項 27 記載の塩

【請求項 33】 1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンが (S) - (+) - 1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンである請求項 32 記載の塩

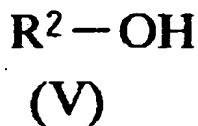
【請求項 34】 式 (III-2-a)

【化 25】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。) で表される化合物を、式 (V)

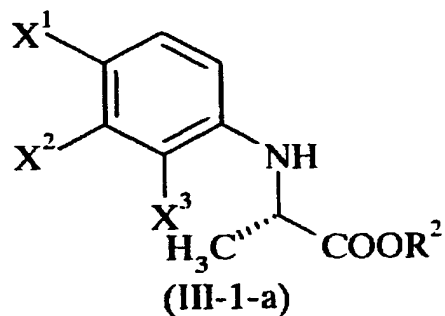
【化 26】



(式中、 $R^2$ はアルキル基を意味する。) で表されるアルコール中、酸触媒下で処理することを特徴とする式 (III-1

- a)

【化 27】

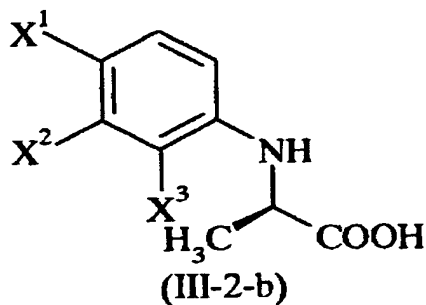


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表される化合物の製造法

【請求項 35】 式 (III-2-b)

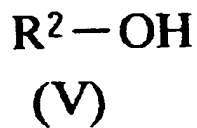
【化 28】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表される化合物を、式 (V)

【化 29】

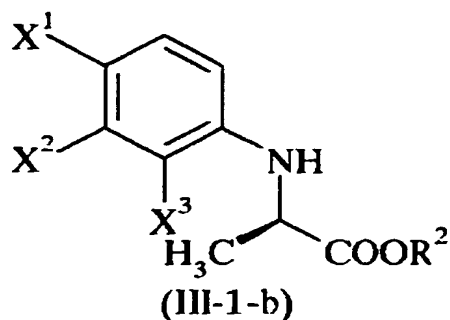


(式中、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表されるアルコール中、酸触媒下で処理することを特徴とする式 (III-1-a) 式 (III-2-b)



【化 3 0】

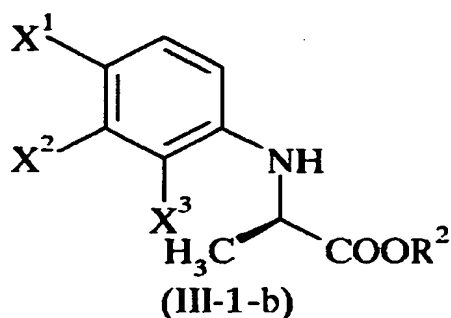


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表される化合物の製造法

【請求項 3 6】 式 (I I I - 1 - b)

【化 3 1】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ は炭素数 1 から 6 までのアルキル基を意味する。)

で表される化合物を塩基存在下処理することを特徴とするラセミ化法。

【請求項 3 7】 塩基が 3 級アミンである請求項 3 6 記載のラセミ化法。

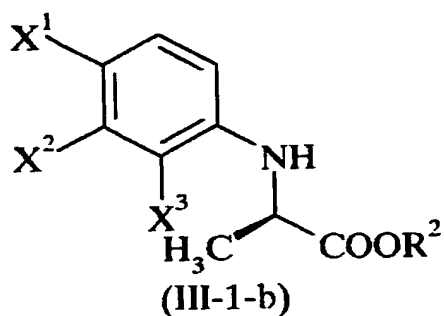
【請求項 3 8】 3 級アミンが 1、8 - ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセー 7 - エン (DBU) である請求項 3 7 記載のラセミ化法。

【請求項 3 9】 塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩である請求項 3 6 記載のラセミ化法。

【請求項 4 0】 アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩が炭酸カリウムである請求項 3 9 記載のラセミ化法。

【請求項 41】 式 (III-1-b)

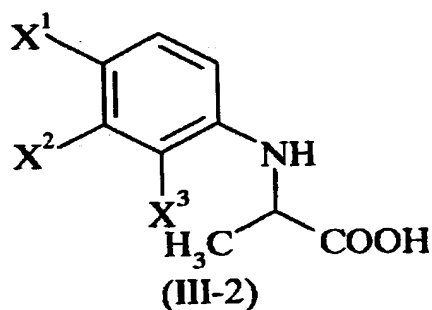
【化 32】



(式中、 $R^2$ は炭素数 1 から 6 までのアルキル基を意味する。)

で表される化合物を塩基存在下処理しラセミ化した後、加水分解処理することを特徴とする式 (III-2)

【化 33】



で表される化合物の製造方法。

【請求項 42】 塩基が金属アルコキサイドである請求項 41 記載の製造方法

。

【請求項 43】 金属アルコキサイドがカリウムターシャルブトキサイドである請求項 42 記載の製造方法。

【請求項 44】 塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩である請求項 41 記載の製造方法。

【請求項 45】 アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩が炭酸カリウムである請求項 44 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗菌化合物の合成原料として有用な化合物およびその製造法に関する。

【0002】

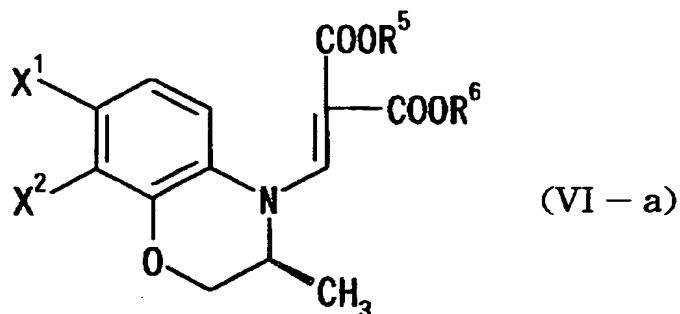
【従来の技術】

S-( - ) 9-フルオロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-2,3-ジヒドロ-7H-ピリド[1,2,3-de][1,4]ベンゾオキサジン-6-カルボン酸(特開昭62-252790号公報参照)は優れた合成抗菌剤として知られている。

この抗菌剤の製造中間体として重要な一般式(VI-a)

【0003】

【化34】



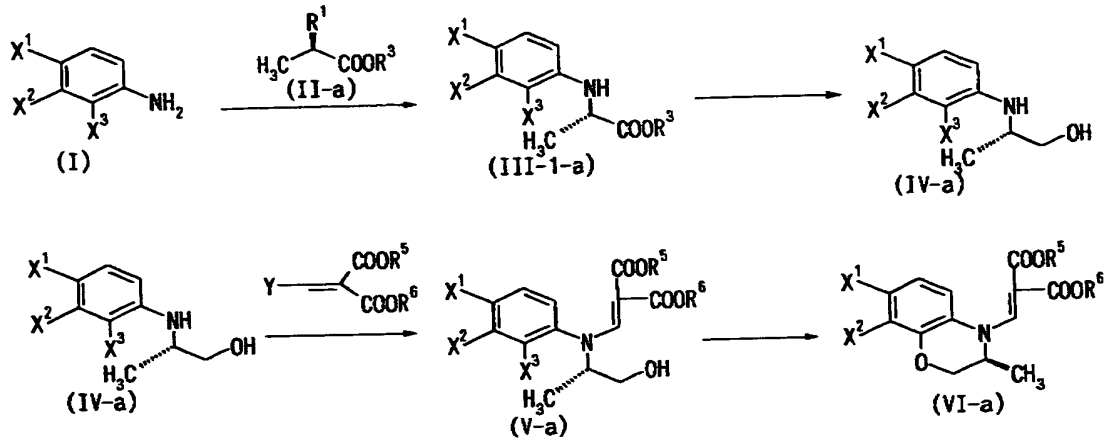
(式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、各々独立してアルキル基を意味する。

なお、ここで使用した置換基の定義は、本願とは無関係である。)

で表わされる化合物の製造方法として下記に示す方法がある(特願平11-253958号)。

【0004】

【化35】



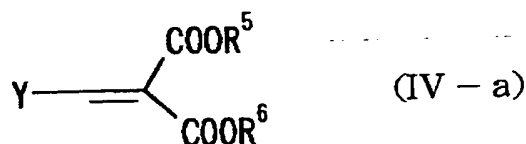
(式中、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>及びX<sup>3</sup>は、各々独立してハロゲン原子を意味し、  
 R<sup>1</sup>は、保護基で保護された水酸基、またはハロゲン原子を意味し、  
 R<sup>3</sup>は、水素原子、アラルキル基または炭素数1から6のアルキル基を意味し、  
 R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、各々独立してアルキル基を意味し、  
 Yはアルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。

なお、本工程中で使用した化合物の一般式及び化合物の置換基の定義は本願とは無関係である。)

上記製法により化合物(VI-a)は、化合物(I)と化合物(II-a)を溶媒中、塩基存在下で処理して化合物(III-1-a)を得た後、化合物(III-1-a)を溶媒中、還元剤で処理し、化合物(IV-a)を得、その後化合物(IV-a)を式

【0005】

【化36】



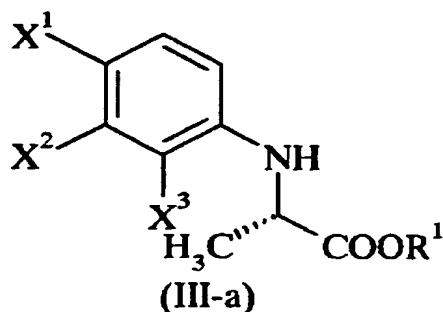
(式中、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、各々独立してアルキル基を意味し、  
 Yはアルコキシル基、ハロゲン原子またはジアルキルアミノ基を意味する。)

で表されるメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を加え加熱するか、あるいは化合物 (I V-a) とメチレンマロン酸ジアルキルエステル誘導体を溶媒中、塩基および相間移動触媒存在下処理することにより、化合物 (V-a) を合成し、化合物 (V-a) を塩基存在下処理することにより得ることができる。

この製法において式 (I I I-a)

【0006】

【化37】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^1$ は水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物 (上記製法中、式 (I I I-1-a) に相当する。) は式 (V I-a) で表される化合物製造中間体として有用な化合物である。

【0007】

本発明者らは鋭意検討した結果、安価なピルビン酸誘導体と 2, 3, 4-トリフルオロベンゼン誘導体を接触的水素化分解反応を行ない、ラセミ体の 2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸誘導体を収率よく合成し、得られたラセミ体の 2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸誘導体をエステル不斉加水分解能を有する酵素等で処理し一方の光学異性体のエステル部分を特異的に水解する方法を見出した。

また、ラセミ体の 2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸誘導体を光学活性有機塩基とのジアステレオマー塩に導き、単一の光学異性体からなる 2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸誘導体を得る方法も見出した。

さらに、目的物とは異なる光学活性体を効率的にラセミ化する方法を見出した

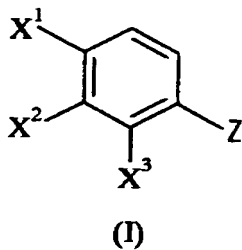
【0008】

【発明の構成】

本願発明は、式 (I)

【0009】

【化 38】

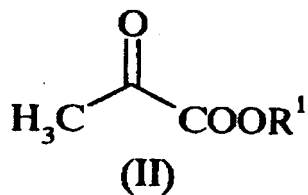


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $Z$ はアミノ基またはニトロ基を意味する。)

で表される化合物と式 (II)

【0010】

【化 39】

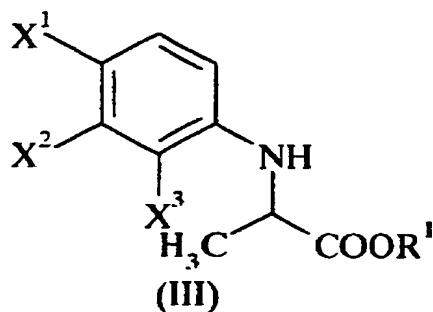


(式中、 $R^1$ は、水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物を水素化分解処理することを特徴とする式 (III)

【0011】

【化40】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^1$ は、水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物の製造法に関する。

また、Zがアミノ基、 $R^1$ がメチル基である上記記載の製造法；

Zがアミノ基、 $R^1$ がエチル基である上記記載の製造法；

Zがニトロ基、 $R^1$ がメチル基である上記記載の製造法；

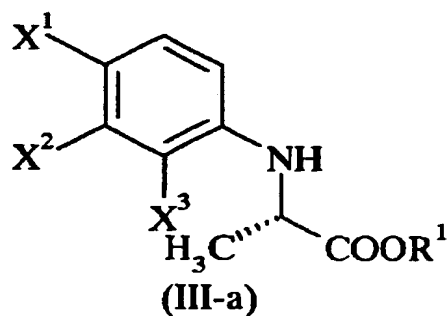
Zがニトロ基、 $R^1$ がエチル基である上記記載の製造法に関する。

さらに、式(III)で表される化合物に関する。

そして、式(III-a)

【0012】

【化41】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^1$ は水素原子またはアルキル基を意味する。)

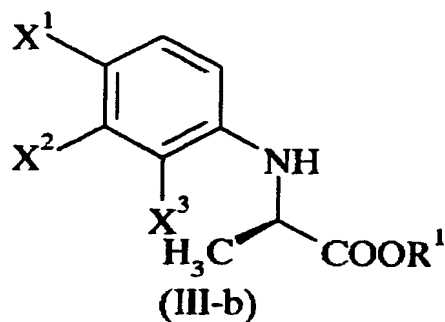
で表される化合物に関する。

【0013】

あるいは、式 (III-b)

【0014】

【化42】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^1$ は水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物に関する。

また、 $R^1$ が水素原子である上記記載の化合物；

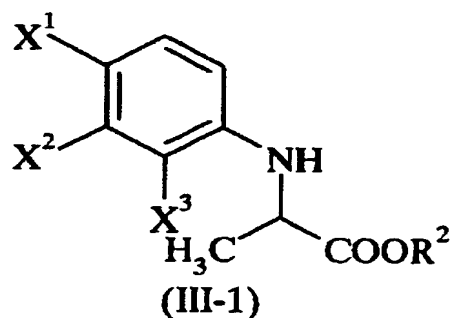
$R^1$ がメチル基である上記記載の化合物；

$R^1$ がエチル基である上記記載の化合物に関する。

さらに、式 (III-1)

【0015】

【化43】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

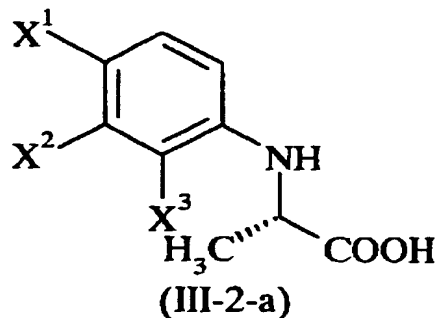
で表される化合物をエステル不斉加水分解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物で処理した後の反応液から単離採取するこ



とを特徴とする式 (III-2-a)

【0016】

【化44】

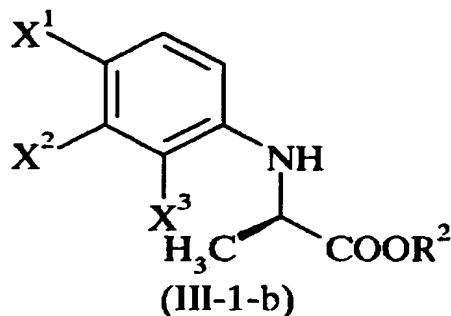


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)  
で表される化合物の製造法に関する。

そして、式 (III-1) で表される化合物をエステル不斉水解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物の存在下に処理し、反応液から式 (III-1-b)

【0017】

【化45】

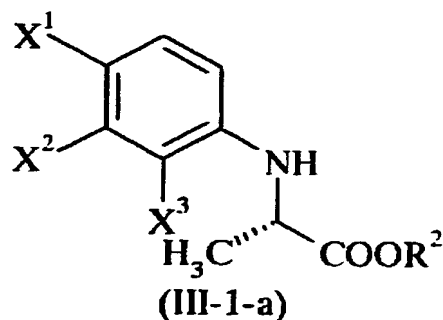


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ は炭素数1から6までのアルキル基を意味する。)  
で表される化合物を分離することを特徴とする式 (III-2-a) で表される化合物の製造法に関する。

あるいは、式 (III-1) で表される化合物をエステル不斉水解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物で処理した後の反応液から単離採取することを特徴とする式 (III-1-a)

【0018】

【化46】



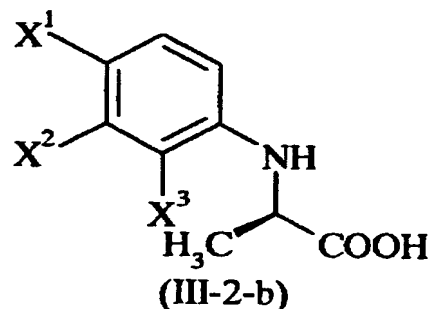
(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表される化合物の製造法に関する。

また、式 (III-1) で表される化合物をエステル不斉加水分解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物の存在下に処理し、反応液から式 (III-2-b)

【0019】

【化47】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

で表される化合物を分離することを特徴とする式 (III-1-a) で表される化合物の製造法に関する。

さらに、 $R^2$ がメチル基である上記記載の製造法；  
 $R^2$ がエチル基である上記記載の製造法に関する。

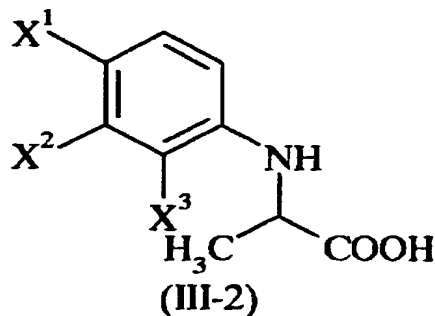
【0020】

そして、式 (III-1) で表される化合物のエステル部分を加水分解するこ

とを特徴とする式 (III-2)

【0021】

【化 48】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。) で表される化合物の製造法に関する。

あるいは、式 (III-2) で表される化合物を光学活性有機塩基を用いて光学分割することとを特徴とする単一の光学異性体からなる 2-(2, 3, 4-トリハロゲノアニリノ)-プロピオン酸の製造法に関する。

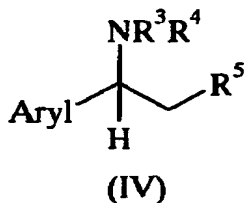
また、式 (III-2) で表される化合物を光学活性有機塩基と反応させて、2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸の光学異性体と光学活性有機塩基とのジアステレオマー塩を得、次いで該ジアステレオマー塩を酸処理することとを特徴とする単一の光学異性体からなる 2-(2, 3, 4-トリハロゲノアニリノ)-プロピオン酸の製造法に関する。

【0022】

さらに、光学活性有機塩基が式 (IV)

【0023】

【化 49】



(式中、Aryl は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を有することも

あるアリール基を意味し、

$R^3$ 、 $R^4$ および $R^5$ は、各々独立して、

①ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することもフェニル基、

②ハロゲン原子、炭素数1から6のアルキル基、炭素数1から6のハロゲノアルキル基、炭素数1から6のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することもフェニル基を有するベンジル基、

③炭素数1から6のアルキル基、または

④水素原子を意味する。）

で表される化合物である上記記載の製造法に関する。

そして光学活性有機塩基が1-フェニルエチルアミンである上記記載の製造法；

光学活性有機塩基が1-(p-トリル)エチルアミンである上記記載の製造法；

光学活性有機塩基が1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンである上記記載の製造法に関する。

#### 【0024】

あるいは、式(I I I-2-a)で表される化合物と光学活性有機塩基との塩；

式(I I I-2-b)で表される化合物と光学活性有機塩基との塩に関する。

また、光学活性有機塩基が式(I V)で表される化合物である上記記載の塩；

光学活性有機塩基が1-フェニルエチルアミンである上記記載の塩；

1-フェニルエチルアミンが(R)-(+)-1-フェニルエチルアミンである上記記載の塩；

光学活性有機塩基が1-(p-トリル)エチルアミンである上記記載の塩；

1-(p-トリル)エチルアミンが(R)-(+)-1-(p-トリル)エチルアミンである上記記載の塩；

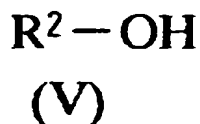
光学活性有機塩基が1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンである上記記載の塩；

1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンが(S)-(+)-1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンである上記記載の塩に関する。

さらに、式(III-2-a)で表される化合物を、式(V)

【0025】

【化50】



(式中、 $\text{R}^2$ はアルキル基を意味する。)

で表されるアルコール中、酸触媒下で処理することを特徴とする式(III-1-a)で表される化合物の製造法に関する。

そして、式(III-2-b)で表される化合物を、式(V)で表されるアルコール中、酸触媒下で処理することを特徴とする式(III-1-b)で表される化合物の製造法に関する。

あるいは、式(III-1-b)で表される化合物を塩基存在下処理することを特徴とするラセミ化法に関する。

また、塩基が3級アミンである上記記載のラセミ化法；

3級アミンが1、8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)である上記記載のラセミ化法；

塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩である上記記載のラセミ化法；

アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩が炭酸カリウムである上記記載のラセミ化法に関する。

さらに、式(III-1-b)で表される化合物を塩基存在下処理しラセミ化した後、加水分解処理することを特徴とする式(III-2)で表される化合物の製造方法に関する。

そして、塩基が金属アルコキサイドである上記記載の製造方法；

金属アルコキサイドがカリウムターシャルブトキサイドである上記記載の製造方法；

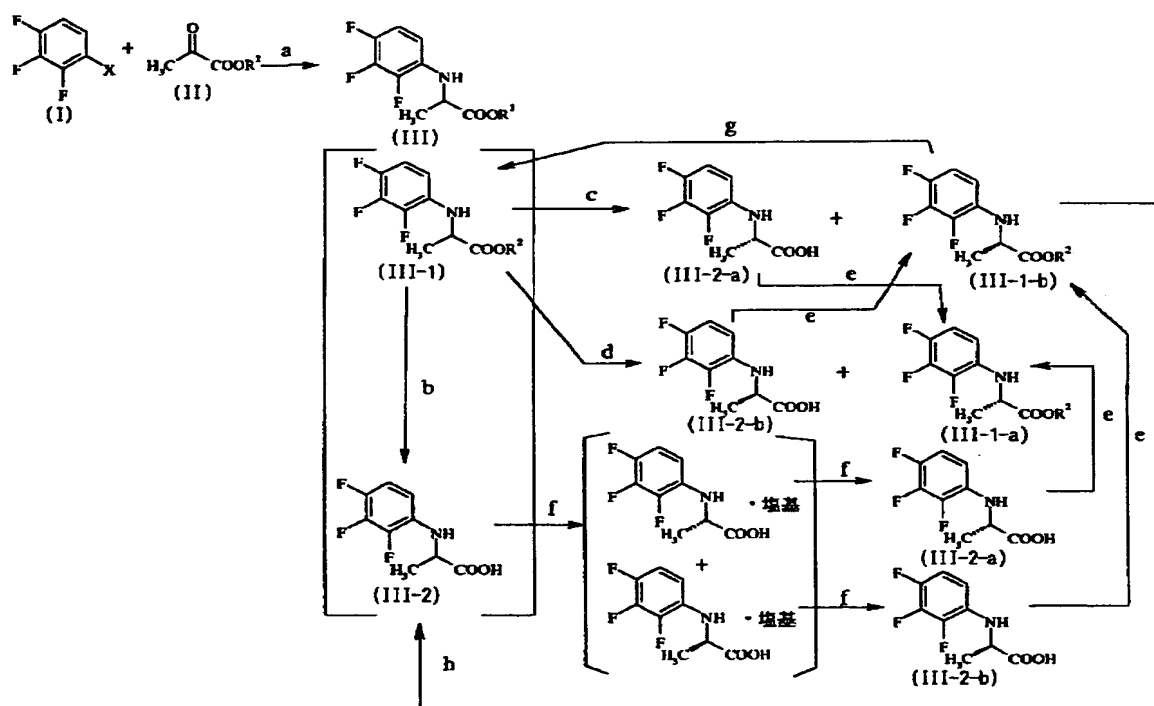
塩基がアルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩である上記記載の製造方法；  
アルカリ金属またはアルカリ土類金属炭酸塩が炭酸カリウムである上記記載の製造方法に関する。

【0026】

本発明の製造工程は下式に示した通りであるが、次に各工程に関して説明する。

【0027】

【化51】



反応工程中の置換基について説明する。

$X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味するが、ハロゲン原子としてはフッ素原子が好ましい。

$R^1$ は、水素原子またはアルキル基を意味するが、アルキル基としては炭素数1から6の低級アルキル基が好ましく、特にメチル基、エチル基が好ましい。

$R^2$ は、アルキル基を意味するが、アルキル基としては炭素数1から6の低級

アルキル基が好ましく、特にメチル基、エチル基が好ましい。

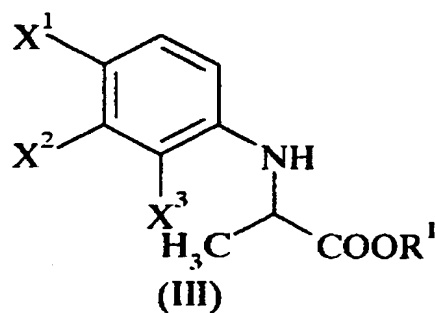
【0028】

工程 (a)

工程 (a) は、式 (III)

【0029】

【化52】



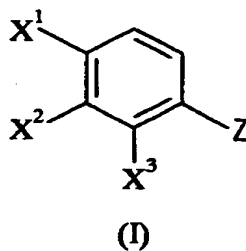
(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^1$ は、水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物 (以下、化合物 (III) として表し、他の番号で表される化合物も同様に表す。) を得る工程である。

化合物 (III) は、化合物 (I)

【0030】

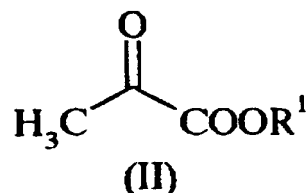
【化53】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $Z$ は、アミノ基またはニトロ基を意味する。)  
と化合物 (II)

【0031】

【化54】



(式中、 $\text{R}^1$ は、水素原子またはアルキル基を意味する。)

を溶媒中、触媒存在下において、水素ガス雰囲気下で処理することによって得ることができる。

この製法に用いることができる触媒としては、この種の水素化分解で通常使用する金属触媒でよい。これらのうちで好ましくは、パラジウム-炭素、ラネーニッケル、ラネーコバルトである。

反応を促進するために脱水剤を加えてもよく、脱水剤としては、反応に不活性なものであれば特に制限はないが、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、モレキュラーシーブ等を用いればよい。これらの脱水剤のうち、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウムが好ましい。

【0032】

溶媒としては、反応に不活性なものであれば特に制限はないが、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素系溶媒；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド系溶媒；その他、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、酢酸エステル、水等を用いることができる。また、これらを混合溶媒として使用することもできる。

これらの溶媒のうち、アルコール系溶媒が好ましく、特にメタノール、エタノールが好ましい。

反応温度は使用する溶媒により異なるが、通常 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点の範囲で、好ましくは室温から溶媒の沸点の範囲である。

反応時間は通常、1から24時間の範囲で、好ましくは5から16時間の範囲



である。

この方法は水素ガス雰囲気下において実施するが、水素圧は通常 1 から 100 気圧 (bar) の範囲、好ましくは 1 から 50 気圧 (bar) の範囲で実施すればよい。

#### 【0033】

上記製造法では、ラセミ体の化合物 (III) が得られるが、光学活性体である化合物 (III-a) または化合物 (III-b) は以下の方法で製造できる。

化合物 (I) および化合物 (II) を触媒存在下、水素ガス雰囲気下で処理することによって化合物 (III-a) または化合物 (III-b) を得ることができる。

本反応は、イミンの不斉還元反応を適用し、化合物 (I) と化合物 (II) より生成されるアリールイミンを経由して進行している。

#### 【0034】

イミンの不斉還元反応としては、

① K. Yamada, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 265 (1983); S. Ituno, Bull. Chem. Soc. Jpn., 60, 395 (1987); S. Ituno, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1859 (1990); B. T. Cho, Tetrahedron Asymmetry, 3, 1583 (1992); T. Sakai, Synlett., 753 (1995); M. Shimizu, Tetrahedron Lett., 36, 8607 (1995); C. Bolm, Synlett., 655 (1994); J. M. Brunel, Synlett., 177 (1996); R. O. Hutchins, J. Org. Chem., 52, 704 (1987) 等にて報告されているホウ素およびアルミニウム化合物を用いる還元反応;

② N. Langlois, Tetrahedron Lett., 4865 (1973); H. B. Kagan, J. Organomet. Chem., 90, 353 (1975); X. Verdaguer, J. Am. Chem. Soc., 118, 6784 (1996) 等にて報告されているヒドロシリル化反応;

#### 【0035】

③ 以下の文献等にて報告されている触媒的水素化反応 (Rh 触媒: A. Levi, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 6 (1975); S. Vastag, J. Mol. Catal., 22, 283 (1984); G. -J. Kang, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1466 (1988); W. R.

Cullen, J. Mol. Catal., 62, 243 (1990); A. G. Becalski, Inorg. Chem., 30, 5002 (1991); J. Bakos, J. Organomet. Chem., 279, 23 (1985); J. Bakos, J. Organomet. Chem., 370, 263 (1989); J. Bakos, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1684 (1991); C. Lensink, Tetrahedron Asymmetry, 3, 235 (1992); C. Lensink, Tetrahedron Asymmetry, 4, 215 (1993); J. M. Buriak, Organometallics, 15, 3161 (1996); M. J. Burk, J. Am. Chem. Soc., 114, 6266 (1992); M. J. Burk, Tetrahedron, 50, 4399 (1994); **Ir 触媒**: F. Spindler, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 29, 558 (1990); A. Togni, Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 35, 1475 (1996); T. Morimoto, Chem. Pharm. Bull., 42, 1951 (1994); T. Morimoto, Tetrahedron Asymmetry, 6, 2661 (1995); T. Morimoto, Synlett., 748 (1995); K. Tani, Chem. Lett., 955 (1995); K. Satoh, Tetrahedron Asymmetry, 9, 2657 (1998); Y. Ng C. Chan, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 869 (1990); Y. Ng C. Chan, J. Am. Chem. Soc., 112, 9400 (1990); R. Sablong, Tetrahedron. Lett., 37, 4937 (1996); **Ti 触媒**: C. A. Willoughby, J. Am. Chem. Soc., 114, 7562 (1992); C. A. Willoughby, J. Org. Chem., 58, 7627 (1993); C. A. Willoughby, J. Am. Chem. Soc., 116, 8952 (1994); C. A. Willoughby, J. Am. Chem. Soc., 116, 11703 (1994); **Ru 触媒**: C. Botteghi, Chimia, 29, 256 (1975); W. Oppolzer, Tetrahedron Lett., 31, 4117 (1990); D. E. Fogg, Inorg. Chim. Acta., 222, 85 (1994)) および(4) S. Hashiguchi, J. Am. Chem. Soc., 117, 7562 (1995); A. Fujii, J. Am. Chem. Soc., 118, 2521 (1996); N. Uematsu, J. Am. Chem. Soc., 118, 4916 (1996)等にて報告されている水素移動型還元反応が知られている。

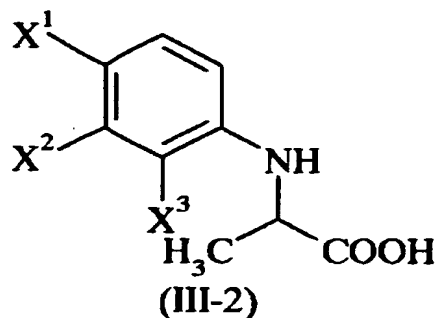
【0036】

#### 工程 (b)

工程 (b) は、化合物 (III-2)

【0037】

【化55】



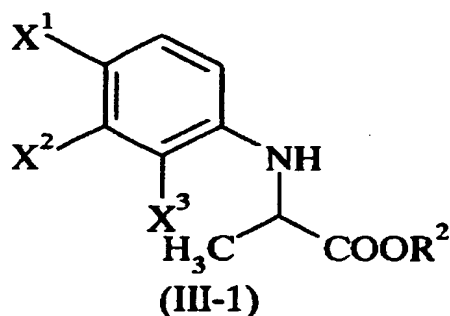
(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)  
を得る工程である。

【0038】

化合物 (III-2) は、化合物 (III-1)

【0039】

【化56】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

のエステル部分を加水分解することにより得られる。

加水分解は、酸または塩基を用いて行われ、酸性加水分解には塩酸、硫酸等の酸を、アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムアルコラート等の塩基を用いればよい。

これら酸または塩基は水溶液、メタノール、エタノール等のアルコール系有機溶媒、または含水有機溶媒による溶液として反応に用いることができ、反応温度は室温から溶媒の沸点において行われる。

反応時間は通常、1 から 24 時間の範囲で、好ましくは 1 から 5 時間の範囲である。

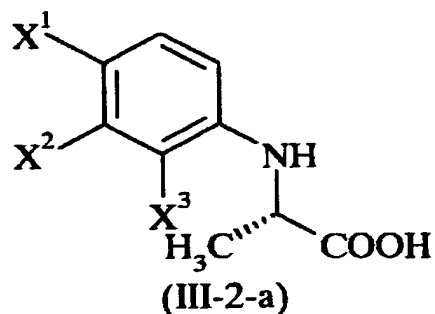
【0040】

工程 (c)

工程 (c) は、化合物 (III-2-a)

【0041】

【化 57】

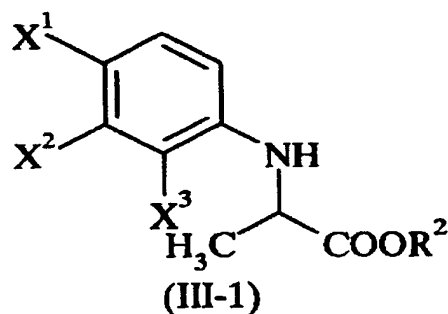


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)を得る工程である。

化合物 (III-2-a) は化合物 (III-1)

【0042】

【化 58】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

をエステル不斉加水分解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物にて処理することにより得られる。

まず、化合物 (III-1) を適当な緩衝液に懸濁し、酵素、微生物の培養液

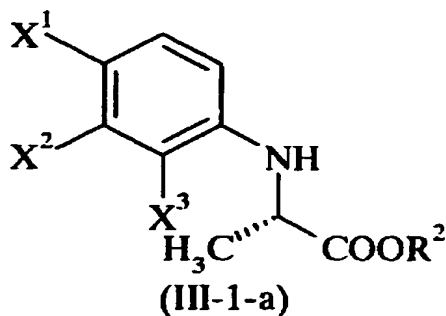
、該微生物菌体または該微生物菌体処理物を加え攪拌して処理する。

反応に使用する触媒はエステル不斉加水分解能を有していれば特に限定されないが、酵素としては微生物、動物および植物由来の市販酵素製剤が挙げられる。また、微生物としては、バチルス属、マイクロコッカス属等の細菌、アスペルギウス属、リゾパス属等のカビ、キャンディダ属、サッカロマイセス属等の酵母を反応に用いることが可能である。

この処理によって、化合物 (III-1-a)

【0043】

【化59】

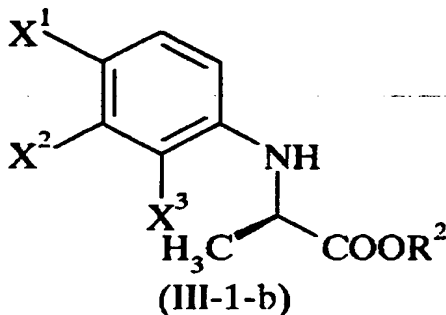


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

のエステル部分が加水分解され、カルボン酸となった化合物 (III-2-a) が生成し、さらに化合物 (III-2-a) はカルボン酸塩となって処理液に溶解する。この処理液を酢酸エチル、クロロホルム等の有機溶媒にて抽出することにより、化合物 (III-1-b)

【0044】

【化60】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

を単離採取することができる。

なお、処理に用いた酵素、菌体等は、化合物 (III-1-b) の抽出前に、濾過等により除いておくのがよい。

化合物 (III-1-b) を抽出した後、処理液を酸性として、ジイソプロピルエーテル (IPE) 等の有機溶媒にて抽出を行なえば、遊離の化合物 (III-2-a) を得ることができる。

処理温度は、通常 5℃ から 60℃ の範囲であればよいが、好ましくは 20℃ から 40℃ の範囲である。

また、処理液の pH は、4 から 9 の範囲であればよいが、好ましくは 6 から 8 の範囲である。

処理時間は、4 時間から 7 日間の範囲であればよいが、好ましくは 8 時間から 50 時間の範囲である。

処理液中の化合物 (III-1) の濃度は、通常は重量割合で 0.1% から 20% の範囲で行なうが、好ましくは 0.5% から 5% の範囲である。

酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物の使用量は特に限定されないが、乾燥重量に換算して、化合物 (III-1) に対し重量比で 0.05 倍から 0.5 倍が適当である。

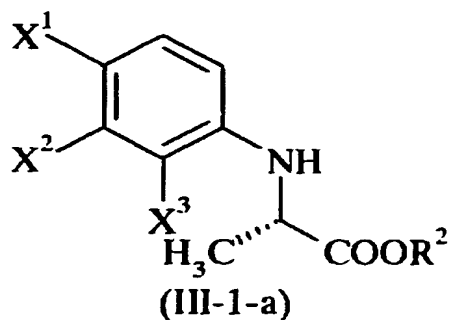
【0045】

#### 工程 (d)

工程 (d) は、化合物 (III-1-a)

【0046】

【化61】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

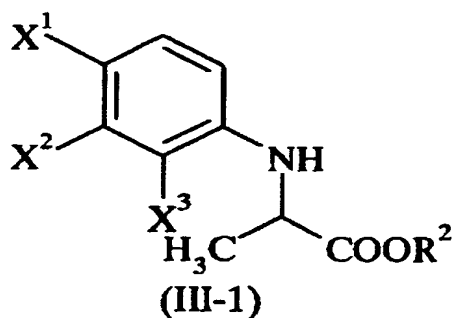
を得る工程である。

【0047】

化合物 (III-1-a) は、化合物 (III-1)

【0048】

【化62】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

をエステル不斉加水分解能を有する酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物にて処理することにより得られる。

まず、化合物 (III-1) を適当な緩衝液に懸濁し、酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物を加え攪拌して処理する。

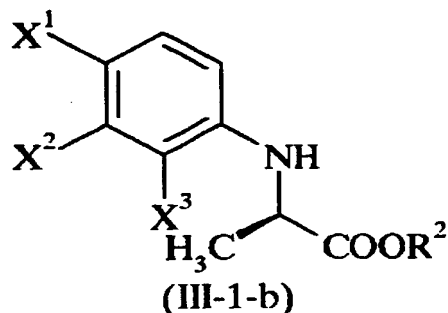
反応に使用する触媒はエステル不斉加水分解能を有していれば特に限定されないが、酵素としては微生物、動物および植物由来の市販酵素製剤が挙げられる。

また、微生物としては、バチルス属、マイクロコッカス属等の細菌、アスペルギウス属、リゾパス属等のカビ、キャンディダ属、サッカロマイセス属等の酵母を反応に用いることが可能である。

この処理によって、化合物 (III-1-b)

【0049】

【化63】

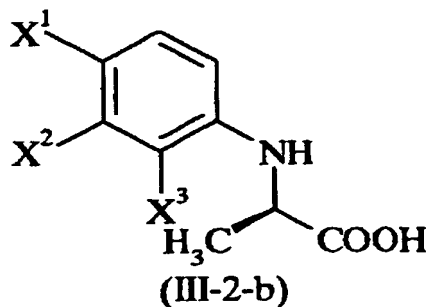


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

のエステル部分が加水分解され、カルボン酸となった化合物 (III-2-b)

【0050】

【化64】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

が生成し、さらに化合物 (III-2-b) はカルボン酸塩となって処理液に溶解する。この処理液を酢酸エチル、クロロホルム等の有機溶媒にて抽出することにより、化合物 (III-1-a) を単離採取することができる。

なお、処理に用いた酵素、菌体等は、化合物 (III-1-a) の抽出前に、濾過等により除いておくのがよい。



化合物 (III-1-a) を抽出した後、処理液を酸性として、ジイソプロピルエーテル (IPE) 等の有機溶媒にて抽出を行なえば、遊離の化合物 (III-2-b) を得ることができる。

処理温度は、通常 5℃ から 60℃ の範囲であればよいが、好ましくは 20℃ から 40℃ の範囲である。

また、処理液の pH は、4 から 9 の範囲であればよいが、好ましくは 6 から 8 の範囲である。

処理時間は、4 時間から 7 日間の範囲であればよいが、好ましくは 8 時間から 50 時間の範囲である。

反応時間は通常、1 から 24 時間の範囲で、好ましくは 5 から 16 時間の範囲である。

処理液中の化合物 (III-1) の濃度は、通常は重量割合で 1% から 10% の範囲で行なうが、好ましくは 0.5% から 5% の範囲である。

酵素、微生物の培養液、該微生物菌体または該微生物菌体処理物の使用量は特に限定されないが、乾燥重量に換算して、化合物 (III-1) に対し重量比で 0.05 倍から 0.5 倍が適当である。

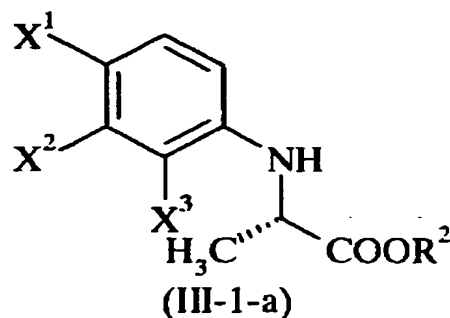
【0051】

#### 工程 (e)

工程 (e) は、化合物 (III-1-a)

【0052】

【化 65】

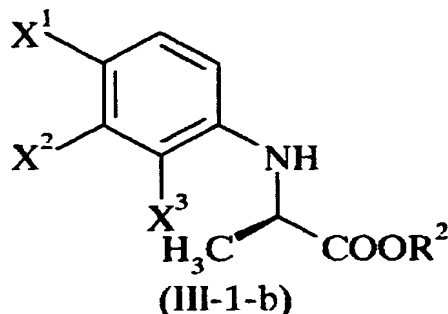


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

または化合物 (III-1-b)

【0053】

【化66】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

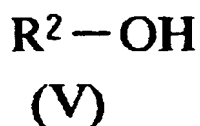
を得る工程である。

これらの化合物は対応するカルボン酸である化合物 (III-2-a) または化合物 (III-2-b) をエステル化することにより得られる。

このエステル化は、化合物 (III-2-a) または化合物 (III-2-b) を式 (V)

【0054】

【化67】



(式中、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

で表されるアルコール中、酸触媒下で処理することにより得られる。

使用できるアルコールとしては、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール (IPA)、*n*-ブタノールが挙げられる。これらのアルコールにより、そのアルコールに対応するエステル化が進行する。

反応温度は使用するアルコールにより異なるが、 $-78^{\circ}\text{C}$  からアルコールの沸点で、好ましくは室温からアルコールの沸点である。

また、この製法において使用できる酸としては、塩酸、硫酸またはリン酸など

が挙げられる。

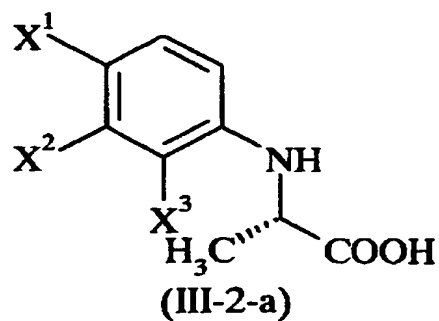
【0055】

工程 (f)

工程 (f) は、化合物 (III-2-a)

【0056】

【化68】

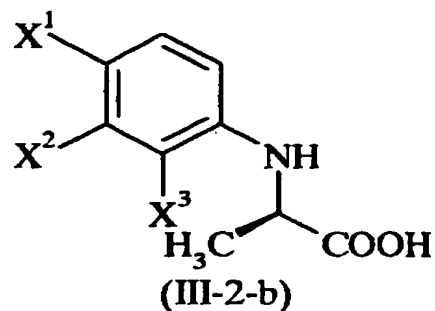


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

および化合物 (III-2-b)

【0057】

【化69】

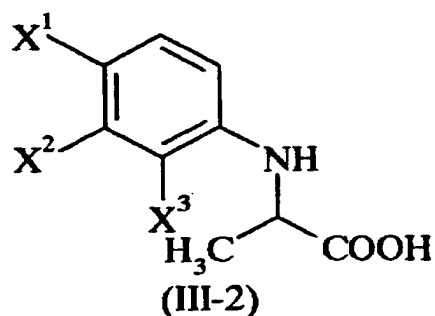


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)を得る工程である。

先ず、化合物 (III-2)

【0058】

【化70】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味する。)

と光学活性有機塩基を、通常は各々を適当な溶媒に溶解した後に混合してジアステレオマー塩を形成させ晶析し、一旦生成した塩を適当な溶媒を用いて再結晶を行ない、より立体異性体的に純粋な塩を得る。次いで、生成したジアステレオマー塩を加水分解することにより、化合物 (III-2-a) および化合物 (III-2-b) が得られる。

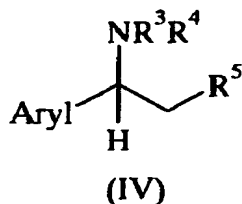
本発明でいう「単一の光学異性体からなる」とは、他の光学異性体を全く含まない場合だけでなく、物理恒数に影響しない程度であれば他の光学異性体を含んでいてもよい。

本発明でいう「立体異性体的に純粋な塩」とは以下のようなものである。すなわち、塩を構成する酸と塩基に立体異性体が存在する場合において、1種の立体異性体から構成される酸と、あるいは同様に1種の立体異性体から構成される塩基とを組み合わせる塩を称して立体異性体的に純粋であるという。つまり、塩を構成する酸と塩基とがいずれも1種の立体異性体によって構成されることを示している。ここで、1種の立体異性体によって構成されるとは、化学的に実質的に他の異性体を含みないと認められる状態であればよい。

塩の形成に用いる光学活性有機塩基としては、例えば式 (IV)

【0059】

【化 71】



(式中、Aryl は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を有することもあるアリール基を意味し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は、各々独立して、

①ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することフェニル基、

②ハロゲン原子、炭素数 1 から 6 のアルキル基、炭素数 1 から 6 のハロゲノアルキル基、炭素数 1 から 6 のアルコキシ基、ニトロ基、カルバモイル基もしくはシアノ基を有することフェニル基を有するベンジル基、

③炭素数 1 から 6 のアルキル基、または

④水素原子を意味する。)

で表される 1 位がアリール基で置換された光学活性なエチルアミン誘導体 (1-アリールエチルアミン誘導体) を挙げることができる。

【0060】

ここでアリール基としてはフェニル基、ナフチル基を例示することができる。これらのアリール基の芳香環は、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルバモイル基、炭素数 1 から 6 のアルキル基、または炭素数 1 から 6 のアルコキシ基を 1 以上有してもよく、またこれらの置換基の複数種を 1 以上有していてもよい。

このような光学活性な塩基としては 1-フェニルエチルアミン、1-(p-トリル)エチルアミンまたは 1-フェニル-2-(p-トリル)エチルアミンを例示することができる。

そして、これらの塩基のうちで化合物 (III-2-a) と組み合わせること

で有利な塩形成を行なうことができる光学活性な塩基としては、(R) - (+) - 1 - フェニルエチルアミン、(R) - (+) - 1 - (p - トリル) エチルアミンまたは (S) - (+) - 1 - フェニル - 2 - (p - トリル) エチルアミンが挙げられる。

また、化合物 (III - 2 - b) と組み合わせることで有利な塩形成を行なうことができる光学活性な塩基としては、(S) - (+) - 1 - フェニルエチルアミン、(S) - (+) - 1 - (p - トリル) エチルアミンまたは (R) - (+) - 1 - フェニル - 2 - (p - トリル) エチルアミンが挙げられる。

一方、1 - アリールエチルアミン誘導体の芳香環としては炭化水素系の芳香環だけではなく、硫黄原子、窒素原子または酸素原子などを含む芳香族複素環でもよい。例えば、チオフェン、ベンゾチオフェン、ピリジン、キノリン、イソキノリン、フラン、ベンゾフラン等を挙げることができる。

#### 【0061】

光学活性塩基の使用量は、酸に対して通常は当量以下を使用すればよい。

目的の塩を晶析または再結晶する際の溶媒は各種溶媒を使用することができる。

。

使用する溶媒としては、n - ヘキサン、n - ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール (IPA)、n - ブタノール、t - ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル (IPE)、メチル t - ブチルエーテル (MTBE)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタン、1, 4 - ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMAc) 等のアミド系溶媒；クロロホルム、塩化メチレン、1, 2 - ジクロロエタン (EDC) 等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられる。この他に、水、アセトニトリル、酢酸エステル類、アセトン等を挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

使用する溶媒の量については一概には言えないが、通常 1 から 100 重量倍程度、好ましくは 2 から 50 重量倍程度の範囲である。

【0062】

目的の塩を晶析または再結晶する際の温度は一定ではないが、通常用いられている程度の温度条件でよく、具体的には氷冷から使用する溶媒の沸点の間の温度で行なえばよい。

反応時間は通常、1 から 24 時間の範囲である。

また、加水分解は酸または塩基を用いて行われ、酸性加水分解には塩酸、硫酸等の酸を用いる。アルカリ性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等の塩基が用いられ、塩基は通常、水溶液として用いられる。

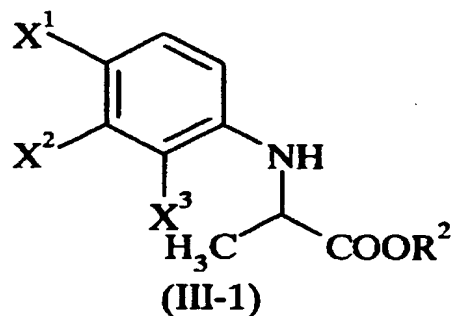
【0063】

工程 (g)

工程 (g) は、化合物 (III-1)

【0064】

【化 7 2】

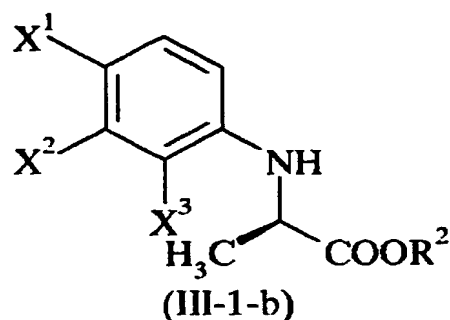


(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

を得る工程である。化合物 (III-1) は化合物 (III-1-b)

【0065】

【化73】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ および $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^2$ はアルキル基を意味する。)

を塩基存在下処理し、ラセミ化することにより得られる。

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール（IPA）、*n*-ブタノール、*t*-ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル（IPE）、メチル*t*-ブチルエーテル（MTBE）、テトラヒドロフラン（THF）、ジメトキシエタン、1、4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）等のアミド系溶媒；クロロホルム、塩化メチレン、1、2-ジクロロエタン（EDC）等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられる。この他に、水、アセトニトリル、酢酸エステル類、アセトン等を挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、トルエン等の芳香族炭化水素系およびジメチルホルムアミド（DMF）、ジメチルアセトアミド（DMAc）等のアミド系が好ましい。

【0066】

反応温度は塩基の種類や使用する溶媒により異なるが、 $-78^{\circ}\text{C}$ から溶媒の沸点で、好ましくは室温から溶媒の沸点である。

反応時間は通常、1から24時間の範囲で、好ましくは5から16時間の範囲である。



塩基としては、有機または無機のいずれであってもよく、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム等の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩およびアルコキサイド等；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の金属水素化物；*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のアルキルリチウム試薬；トリエチルアミン、*N*、*N*-ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン類、その他、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン(DBU)、1, 8-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノン-5-エン(DBN)、ジメチルアニリン、*N*-メチルモルフォリン等の複素環化合物を用いることができる。

また、反応を促進させるためにテトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド等の四級アンモニウム塩やヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のヨウ化物およびクラウンエーテル等の存在下で行うこともある。

これらの塩基のうち、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデセ-7-エン(DBU)等の三級アミンおよび炭酸カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩が好ましい。

塩基の使用量は通常、化合物(III-1-b)に対して0. 1から1. 5当量の範囲でよく、好ましくは1から5当量程度である。

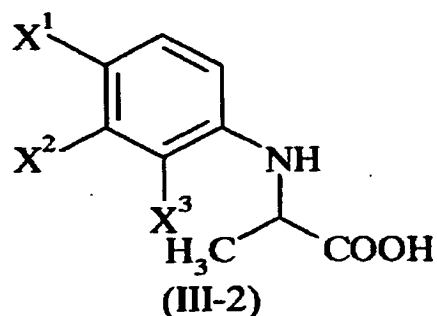
【0067】

#### 工程(h)

工程(h)は、ラセミ体の化合物(III-2)

【0068】

【化74】



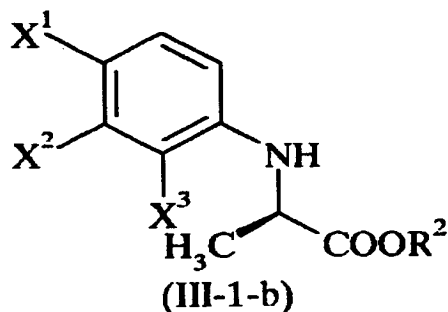
を得る工程である。

【0069】

化合物 (III-2) は化合物 (III-1-b)

【0070】

【化75】



を塩基存在下処理しラセミ化した後、加水分解処理することにより得られる。

溶媒は各種溶媒を使用することができ、例えば、*n*-ヘキサン、*n*-ペンタン、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール (IPA)、*n*-ブタノール、*t*-ブタノールのアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル (IPE)、メチル *t*-ブチルエーテル (MTBE)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMAc) 等のアミド系溶媒；クロロホルム、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン (EDC) 等のハロゲン化炭化水素系溶媒が挙げられる。この他に、水、アセトニトリル、酢酸エステル類

、アセトン等を挙げることができる。これらの溶媒は単独でもよいが複数種を組み合わせてもよい。

これら溶媒のうち、トルエン等の芳香族炭化水素系およびジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMAc) 等のアミド系が好ましい。

反応温度は塩基の種類や使用する溶媒により異なるが、 $-78^{\circ}\text{C}$  から溶媒の沸点で、好ましくは室温から溶媒の沸点である。

反応時間は通常、1 から 24 時間の範囲で、好ましくは 1 から 16 時間の範囲である。

#### 【0071】

塩基としては、有機または無機のいずれであってもよく、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム等の水酸化物、炭酸塩、炭酸水素塩およびアルコキサイド等；水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化リチウム等の金属水素化物；*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミド等のアルキルリチウム試薬、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の三級アミン類；その他、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデセ-7-エン (DBU)、1, 8-ジアザビシクロ [4. 3. 0] ノン-5-エン (DBN)、ジメチルアニリン、*N*-メチルモルフォリン等の複素環化合物を用いることができる。

また、反応を促進させるためにテトラブチルアンモニウムブロミド、ベンジルトリエチルアンモニウムクロリド等の四級アンモニウム塩やヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のヨウ化物およびクラウンエーテル等の存在下で行うこともある。

これらの塩基のうち、カリウムターシャルブトキサイド等のアルカリ金属アルコキサイドおよび炭酸カリウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩が好ましい。

塩基の使用量は通常、化合物 (III-1-b) に対して 0. 1 から 1. 5 当量の範囲でよく、好ましくは 1 から 5 当量程度である。

また、加水分解は酸または塩基を用いて行われ、酸性加水分解には塩酸、硫酸

等の酸を用いる。塩基性加水分解には水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等の塩基が用いられ、塩基は通常、水溶液として用いられる。

## 【0072】

以下、実施例および参考例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、得られた化合物の光学純度（% e e）は、次のようにして求めた。

ジアステレオマー塩中のカルボン酸の光学純度（% e e）は、対応するカルボン酸へ誘導後求めた。

また、カルボン酸の光学純度（% e e）は、カルボン酸をジアゾメタンにてカルボン酸のメチルエステル体に変換後求めた。

さらに、メチルエステル体およびエチルエステル体の光学純度（% e e）は、HPLCに付して測定した。

得られた化合物の絶対配置は、別途合成した絶対配置が既知のサンプルと比較して決定されたものである。

## 【0073】

## 【0074】

## 【実施例】

実施例 1：2-（2，3，4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸メチル

2，3，4-トリフルオロニトロベンゼン（100 g）、ピルビン酸メチル（57.6 g）をメタノール（1000 ml）に溶解し、5% Pd-C（20.0 g）、無水硫酸マグネシウム（90 g）を加え、室温にて水素雰囲気下で16時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、Pd-C、硫酸マグネシウムを濾去した。得られた濾液を減圧下濃縮し、残渣にフロリジル（100 g）、ジエチルエーテル（700 ml）を加え、2時間攪拌した。反応液を濾過後、得られた有機層を留去後、析出した結晶をヘキサンにて洗浄しながら濾取し、標題化合物（128.2 g）を微黄白色結晶として得た。

融点 41-43℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.51(\text{d}, J=6.9\text{Hz}, 3\text{H}), 3.74(\text{s}, 3\text{H}), 4.0-4.3(\text{m}, 2\text{H}), 6.2-6.4(\text{m}, 1\text{H}), 6.7-6.9(\text{m}, 1\text{H})$

$\text{IR}(\text{cm}^{-1}) : 3357, 1719, 1510$

元素分析:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{F}_3$ として

理論値 (%) C; 51.51, H; 4.32, N; 6.01

実測値 (%) C; 51.65, H; 4.31, N; 5.99

【0075】

実施例 2: 2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル

2, 3, 4-トリフルオロアニリン (2.94 g)、ピルビン酸メチル (2.04 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、5% Pd-C (2.0 g)、無水硫酸マグネシウム (2.65 g) を加え、50℃にて水素雰囲気下で16時間攪拌した。Pd-C、硫酸マグネシウムを濾去後、得られた濾液を減圧下濃縮した。析出した結晶をヘキサンにて洗浄しながら濾取し、標題化合物 (4.44 g) を微黄白色結晶として得た。各種スペクトルデータは実施例 1 で得たものと一致した。

【0076】

実施例 3: 2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸エチル

2, 3, 4-トリフルオロニトロベンゼン (3.54 g)、ピルビン酸エチル (2.32 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、5% Pd-C (2.0 g)、無水硫酸マグネシウム (2.65 g) を加え、50℃にて水素雰囲気下で16時間攪拌した。Pd-C、硫酸マグネシウムを濾去後、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ノルマルヘキサン=1:4) に付し、標題化合物 (4.84 g) を淡黄色油状物として得た。

【0077】

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta : 1.25(\text{t}, J=7.1\text{Hz}, 3\text{H}), 1.50(\text{d}, J=7.1\text{Hz}, 3\text{H}), 4.0-4.3(\text{m}, 2\text{H}), 4.19(\text{dd}, J=7.3, 10.9\text{Hz}, 3\text{H}), 6.2-6.4(\text{m}, 1\text{H}), 6.7-6.9(\text{m}, 1\text{H})$

$\text{IR}(\text{cm}^{-1}) : 1737, 1524, 909$

## 【0078】

実施例4：2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸エチル

2, 3, 4-トリフルオロアニリン (2.94 g)、ピルビン酸エチル (2.32 g) をエタノール (30 ml) に溶解し、5% Pd-C (2.0 g)、無水硫酸マグネシウム (2.65 g) を加え、50℃にて水素雰囲気下で16時間攪拌した。Pd-C、硫酸マグネシウムを濾去後、得られた濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ノルマルヘキサン=1:4) に付し、標題化合物 (4.69 g) を淡黄色油状物として得た。各種スペクトルは実施例3で得たものと一致した。

## 【0079】

実施例5：2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル (46.64 g) をメタノール (130 ml) にて溶解し、0℃にて3規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml) を徐々に加えた。室温にて3時間攪拌後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、クロロホルムで洗浄した後、水層に6規定塩酸をpH1まで徐々に添加し、その水層をジイソプロピルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し標題化合物 (43.7 g) を白色結晶として得た。

融点 114-119℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ : 1.57(d, J=6.9Hz, 3H)、4.11(dd, J=6.9, 10.3Hz, 1H)、6.2-6.4(m, 1H)、6.7-6.9(m, 1H)

IR( $\text{cm}^{-1}$ ): 3357, 1725, 1524, 1195

元素分析:  $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_2\text{F}_3$  として

理論値 (%) C; 49.32, H; 3.68, N; 6.39

実測値 (%) C; 49.33, H; 3.65, N; 6.34

## 【0080】

実施例6：2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸エチル (2.47 g) をエタノール (40 ml) にて溶解し、0℃にて3規定水酸化ナトリウム水

溶液 (10 ml) を徐々に加えた。室温にて 3 時間攪拌後、溶媒を留去した。残渣に水を加え、クロロホルムで洗浄した後、水層に 6 規定塩酸を pH 1 まで徐々に添加し、その水層をジイソプロピルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し標題化合物 (2.19 g) を白色結晶として得た。各種スペクトルデータは実施例 5 で得たものと一致した。

## 【0081】

実施例 7 : (2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸・(R)-1-フェニルエチルアミン塩

2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸 (1.1 g) をメタノール-ジイソプロピルエーテル = 1 : 20 の混合溶媒 (15 ml) に溶解し、室温下、(R)-1-フェニルエチルアミン (333.2 mg) をメタノール-ジイソプロピルエーテル = 1 : 20 の混合溶媒に溶解した溶液 (15 ml) を徐々に加えた。懸濁液を室温にてさらに 2 時間攪拌後、ジイソプロピルエーテルにて洗浄しながら濾取し、標題化合物を白色結晶として (802 mg) 得た。その光学純度は 80% ee であった。続いて、得られた塩へクロロホルムを加え、50℃で 18 時間攪拌した。その懸濁液をジイソプロピルエーテルにて洗浄しながら濾取し、標題化合物を白色結晶として 703 mg 得た。その光学純度は 99% ee であった。

$[\alpha]_D^{25} = 5.7^\circ$  (C = 0.386, メタノール)

融点 (分解点) : 189-197℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.41 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.61 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 3.80 (dd, J = 6.9, 15.4 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 6.9, 10.0 Hz, 1H), 6.3-6.5 (m, 1H), 6.7-6.9 (m, 1H), 7.3-7.5 (m, 5H)

元素分析 :  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$  として

理論値 (%) C ; 60.86, H ; 5.96, N ; 7.91

実測値 (%) C ; 61.01, H ; 5.97, N ; 7.85

## 【0082】

実施例 8 : (2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸・(R)-1-p-トリルエチルアミン塩

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸 (1.1 g) をメタノール-ジイソプロピルエーテル=1:20の混合溶媒 (15 ml) にて溶解し、室温下、(R)-1-p-トリルエチルアミン (371.8 mg) をメタノール-ジイソプロピルエーテル=1:20の混合溶媒に溶解した溶液 (15 ml) を徐々に加えた。懸濁液を室温にてさらに2時間攪拌後、ジイソプロピルエーテルにて洗浄しながら濾取し、標題化合物を白色結晶として860 mg得た。その光学純度は52% eeであった。続いて、得られた塩ヘクロロホルムを加え、50℃で18時間攪拌した。その懸濁液をジイソプロピルエーテルにて洗浄しながら濾取し、標題化合物を白色結晶として591 mg得た。その光学純度は99% eeであった。

$[\alpha]_D = -2.0^\circ$  (C=0.197, メタノール)

融点 (分解点) : 190-197℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD}) \delta$  : 1.41(d, J=6.9Hz, 3H)、1.59(d, J=6.9Hz, 3H)、2.35(s, 3H)、3.80(dd, J=6.9, 12.0Hz, 1H)、4.38(dd, J=6.9, 12.0Hz, 1H)、6.3-6.5(m, 1H)、6.7-6.9(m, 1H)、7.2-7.3(m, 4H)

元素分析:  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$  として

理論値 (%) C; 59.99, H; 5.63, N; 8.23

実測値 (%) C; 59.96, H; 5.67, N; 8.16

【0083】

実施例9: (2S)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸・(S)-1-フェニル-2-p-トリルエチルアミン塩

2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸 (1.1 g) をメタノール-ジイソプロピルエーテル=1:20の混合溶媒 (15 ml) に溶解し、室温下、(R)-1-p-トリルエチルアミン (581.8 mg) をメタノール-ジイソプロピルエーテル=1:20の混合溶媒に溶解した溶液 (15 ml) を徐々に加えた。懸濁液を室温にてさらに2時間攪拌後、ジイソプロピルエーテルにて洗浄しながら濾取し、標題化合物を白色結晶として1.1 g得た。その光学純度は79% eeであった。続いて、得られた塩ヘクロロホルムを加え、50℃で18時間攪拌した。その懸濁液をジイソプロピルエーテルにて洗浄しながら



濾取し、標題化合物を白色結晶として 923 mg 得た。その光学純度は 99% e e であった。

$[\alpha]_D = -5.6^\circ$  (C=0.386, メタノール)

融点 (分解点) : 187-193°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  : 1.41 (d, J=6.9Hz, 3H)、2.26 (s, 3H)、3.0-3.3 (m, 2H)、3.81 (dd, J=6.9, 11.7Hz, 1H)、4.43 (dd, J=6.6, 8.3Hz, 1H)、6.3-6.5 (m, 1H)、6.7-6.9 (m, 1H)、7.00 (dd, J=7.9, 21.0Hz, 4H)、7.2-7.3 (m, 5H)

元素分析 :  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$  として

理論値 (%) C ; 66.96, H ; 5.85, N ; 6.51

実測値 (%) C ; 56.85, H ; 5.89, N ; 6.44

【0084】

実施例 10 : (2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸

(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸・(S)-1-フェニルエチルアミン塩 (1.0 g (99% de)) にジイソプロピルエーテル (20 ml)、1 規定塩酸を pH 1 になるまで加え、室温にて 1 時間攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、標題化合物を白色結晶として 618 mg 得た。その光学純度は 99% e e であった。各種スペクトルデータは実施例 5 で得たラセミ体と一致した。

$[\alpha]_D = -39.5^\circ$  (C=0.496, メタノール)

【0085】

実施例 11 : (2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸

(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸・(S)-1-p-トリルエチルアミン塩 (1.0 g (99% de)) にジイソプロピルエーテル (22 ml)、1 規定塩酸を pH 1 になるまで加え、室温にて 1 時間攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、標題化合物を白色結晶として 645 mg 得た。その光学純度は 99% e e であった。各種スペクトルデータは実施例 5 で得たラセミ体と一致した。

## 【0086】

実施例 12 : (2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸

(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸・(R)-1-フェニル-2-p-トリルエチルアミン塩 (1.0 g (99% de)) にジイソプロピルエーテル (25 ml)、1 規定塩酸を pH 1 になるまで加え、室温にて 1 時間攪拌した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去し、標題化合物を白色結晶として 510 mg 得た。その光学純度は 99% ee であった。各種スペクトルデータは実施例 5 で得たラセミ体と一致した。

## 【0087】

実施例 13 : (2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル

(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸 (1.1 g (99% ee)) をメタノール (10 ml) に溶解し、室温にて 5 規定塩酸 (1 ml) を加えた。反応液を 6 時間加熱還流した後、溶媒を留去した。得られた残渣ヘクロロホルム (10 ml) を加えた後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ノルマルヘキサン = 1 : 4) に付し、標題化合物 (1.17 g) を白色結晶として得た。その光学純度は 99% ee であった。各種スペクトルデータは実施例 1 で得たラセミ体と一致した。

$[\alpha]_D = -49.9^\circ$  (C = 0.119, メタノール)

## 【0088】

実施例 14 : (2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル

(2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸 (1.1 g (98% ee)) をメタノール (10 ml) に溶解し、室温にて 5 規定塩酸 (1 ml) を加えた。反応液を 6 時間加熱還流した後、溶媒を留去した。得られた残渣ヘクロロホルム (10 ml) を加えた後、有機層を飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液および水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルーノルマルヘキサン＝1：4）に付し、標題化合物（1.17g）を白色結晶として得た。その光学純度は98%eeであった。各種スペクトルデータは実施例1で得たラセミ体と一致した。

【0089】

実施例15：(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸エチル

(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸（219mg（99%ee））をエタノール（2ml）に溶解し、室温にて5規定塩酸（0.2ml）を加えた。反応液を6時間加熱還流した後、溶媒を留去した。得られた残渣ヘクロロホルムを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルーノルマルヘキサン＝1：4）に付し、標題化合物（246mg）を淡黄色油状物として得た。その光学純度は99%eeであった。各種スペクトルデータは実施例3で得たラセミ体と一致した。

$[\alpha]_D = -57.2^\circ$  (C=0.352, メタノール)

【0090】

実施例16：(2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸エチル

(2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸（219mg（98%ee））をエタノール（2ml）に溶解し、室温にて5規定塩酸（0.2ml）を加えた。反応液を6時間加熱還流した後、溶媒を留去した。得られた残渣ヘクロロホルムを加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルーノルマルヘキサン＝1：4）に付し、標題化合物（245mg）を淡黄色油状物として得た。その光学純度は98%eeであった。各種スペクトルデータは実施例3で得たラセミ体と

一致した。

【0091】

実施例 17 : (2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸

2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル (2.0 g) を 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.5) (400 ml) に懸濁し、プロテアーゼ N (天野製薬社製、バチルス属細菌由来) (0.4 g) を加え静かに攪拌した。更に、この混合物を 30℃ に保ちながら 14 時間攪拌を続けた。反応液に塩化メチレンを加え、セライト濾過により変性蛋白質を除去した後分液した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次いで、溶媒を減圧下濃縮することにより (2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル (0.94 g) を得た。その光学純度は 98% ee であった。一方、分液により生じた全ての水層を集め 10% 塩酸により pH 2 とした後、ジイソプロピルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、留去することにより、標題化合物の粗体 (0.96 g) を得た。その光学純度は 96% ee であった。更に、この粗体をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒から再結晶することにより 100% ee の標題化合物を得た。各種スペクトルデータは実施例 10 で得たものと一致した。

【0092】

実施例 18 : (2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸

2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル (1.0 g) を 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.5) (200 ml) に懸濁し、 $\alpha$ -キモトリプシン (シグマ社製) (0.2 g) を加え静かに攪拌した。更に、この混合物を 30℃ に保ちながら 16 時間攪拌を続けた。反応液に塩化メチレンを加え、セライト濾過により変性蛋白質を除去した後分液した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次いで、溶媒を減圧下濃縮することにより、(2S)-2-(2,3,4-

トリフルオロアニリノ)ープロピオン酸メチル (0.43 g) を得た。その光学純度は 98% ee であった。一方、分液により生じた全ての水層を集め 10% 塩酸により pH 2 とした後、ジイソプロピルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、留去することにより、標題化合物の粗体 (0.47 g) を得た。その光学純度は 92% ee であった。更に、この粗体をイソプロピルエーテルとヘキサンとの混合溶媒から再結晶することにより 100% ee の標題化合物を得た。各種スペクトルデータは実施例 5 で得たラセミ体のものと一致した。

【0093】

実施例 19-24:

不斉加水分解反応に使用する基質及び触媒 (酵素及び微生物) を変化させ、実施例 18 と同様にして反応を行った。

【0094】

【表 1】

実施例	基質	酵素	起源	反応率 (%)	光学純度 c.c. (%)	
					カルボン酸	エステル
19	メチルエステル	Protease	Rhizopus sp.	47	92 (S)	96 (R)
20	メチルエステル	Protease	Streptomyces sp.	53	88 (S)	97 (R)
21	エチルエステル	Protease N	Bacillus sp.	46	93 (S)	99 (R)
22	エチルエステル	$\alpha$ -Chymotrypsin	Bovine Pancreas	48	86 (R)	96 (S)
23	エチルエステル	Protease	Rhizopus sp.	52	90 (S)	98 (R)
24	エチルエステル	Protease	Streptomyces sp.	48	91 (S)	97 (R)

実施例 25: (2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)ープロピオン酸

微生物菌体 (IAM-1623: バチルスズブチリス) をブイヨン培地 (pH 7.0) (50 ml) 中で 30℃-14 時間培養した。得られた培養物から遠心分離にて培地を除いた後、菌体を凍結乾燥して凍結乾燥菌体を得た。2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)ープロピオン酸メチル (2.0 g) を 0.1 M リン酸塩緩衝液 (pH 6.5) (100 ml) に懸濁し、上記凍結乾燥菌体 (0.2 g) を加え静かに攪拌した。更に、この混合物を 30℃ に保ちながら 6 時

間攪拌を続けた。反応液に塩化メチレンを加え、セライト濾過により変性蛋白質を除去した後分液した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。次いで、溶媒を減圧下濃縮することにより(2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル(0.92g)を得た。その光学純度は97%eeであった。一方、分液により生じた全ての水層を集め10%塩酸によりpH2とした後、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、留去することにより標題化合物を粗体として白色結晶として0.97gを得た。その光学純度は94%eeであった。更に、この粗体をイソプロピルエーテルとヘキサンの混合溶媒から再結晶することにより100%eeの標題化合物を得た。各種スペクトルデータは実施例10で得たものと一致した。

## 【0095】

実施例26：(2S)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸

微生物菌体(IFO-1575：ジゴアスカス ヘレニカス)をMY培地(pH6.0)(50ml)中で30℃で48時間培養した。2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル(1.0g)を0.1Mリン酸塩緩衝液(pH6.5)(90ml)に懸濁し、上記培養液(10ml)を加え静かに攪拌した。更に、この混合物を30℃に保ちながら16時間攪拌を続けた。実施例22と同様の操作を行い、(2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル(0.39g, 光学純度91%ee)及び標題化合物(0.45g, 光学純度84%ee)を得た。

## 【0096】

実施例27：2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル

(2R)-2-(2,3,4-トリフルオロアニリノ)-プロピオン酸メチル(100mg, 38%ee)をトルエン(2ml)に溶解し、室温にて1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(DBU)(71.8mg)を加えた。反応液を110℃にて16時間攪拌した。反応液に1規定塩酸(1ml)を加えた後、水層をトルエンにて抽出した。有機層を水および飽和食塩水に

て洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル—ノルマルヘキサン＝1：4）に付し、標題化合物（86.6mg）を白色結晶として得た。その光学純度は0% eeであった。各種スペクトルデータは実施例1で得たものと一致した。

## 【0097】

実施例28：2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸メチル  
 （2R）-2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸メチル  
 （50mg, 57% ee）をジメチルホルムアミド（DMF）（1ml）に溶解し、室温にて炭酸カリウム（63.2mg）を加えた。反応液を110℃にて19時間攪拌した。反応液に水を加え、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル—ノルマルヘキサン＝1：4）に付し、標題化合物（42.5mg）を白色結晶として得た。その光学純度は0% eeであった。各種スペクトルデータは実施例1で得たものと一致した。

## 【0098】

実施例29：2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸メチル  
 （2R）-2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸メチル  
 （200mg, 57% ee）をジメチルアセトアミド（DMAc）（3ml）に溶解し、室温にて炭酸カリウム（474.1mg）を加えた。反応液を95℃にて19時間攪拌した。反応液に水を加え、水層を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル—ノルマルヘキサン＝1：4）に付し、標題化合物（179mg）を白色結晶として得た。その光学純度は0% eeであった。各種スペクトルデータは実施例1で得たものと一致した。

## 【0099】

実施例30：2-（2, 3, 4-トリフルオロアニリノ）-プロピオン酸  
 カリウムターシャルブトキサイド（123.4mg）をジメチルアセトアミド（DMAc）（2ml）に懸濁し、氷冷下、（2R）-2-（2, 3, 4-トリ

フルオロアニリノ)ープロピオン酸メチル (223 mg, 91% ee) のジメチルアセトアミド (DMAc) (2 ml) 溶液を加えた。反応液をそのままの温度にて1時間攪拌した後、3規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加え、1時間攪拌した。反応液を3規定塩酸水溶液により pH 2 とした後、ジイソプロピルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥、留去することによって得た粗体を塩化メチレンとノルマルヘキサンの混合溶媒より再結晶することにより、標題化合物 (206 mg) を白色結晶として得た。その光学純度は 0 % ee であった。各種スペクトルデータは実施例 5 で得たものと一致した。

【0100】

実施例 31 : 2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)ープロピオン酸

(2R)-2-(2, 3, 4-トリフルオロアニリノ)ープロピオン酸メチル (223 mg, 91% ee) をジメチルアセトアミド (DMAc) (3 ml) に溶解し、室温にて炭酸カリウム (474.1 mg) を加えた。反応液を 95℃ にて 19 時間攪拌した。反応液に 3 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、1 時間攪拌した後、3 規定塩酸水溶液により pH 2 とした後、ジイソプロピルエーテルで抽出し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒留去後、得られた粗体を塩化メチレンとノルマルヘキサンの混合溶媒より再結晶することにより、標題化合物 (198 mg) を白色結晶として得た。その光学純度は 0 % ee であった。各種スペクトルデータは実施例 5 で得たものと一致した。



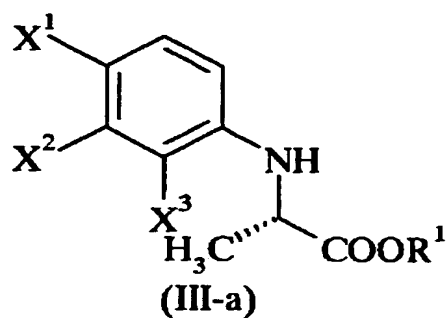
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗菌薬の中間体の製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式 (III-a)

【化 1】



(式中、 $X^1$ 、 $X^2$ 及び $X^3$ は、各々独立してハロゲン原子を意味し、 $R^1$ は水素原子またはアルキル基を意味する。)

で表される化合物およびその製造方法。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002831]

1. 変更年月日	1990年 8月28日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋3丁目14番10号
氏 名	第一製薬株式会社